

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関  
国際事務局



(43)国際公開日  
2005年9月9日 (09.09.2005)

PCT

(10)国際公開番号  
WO 2005/082923 A1

- (51)国際特許分類<sup>7</sup>: C07H 21/04, C12N 15/09  
(21)国際出願番号: PCT/JP2005/003053  
(22)国際出願日: 2005年2月24日 (24.02.2005)  
(25)国際出願の言語: 日本語  
(26)国際公開の言語: 日本語  
(30)優先権データ:  
特願2004-056707 2004年3月1日 (01.03.2004) JP  
(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 独立行政法人科学技術振興機構 (JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY AGENCY) [JP/JP]; 〒3320012 埼玉県川口市本町四丁目1番8号 Saitama (JP).  
(72)発明者; および  
(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 関根光雄 (SEKINE, Mitsuo) [JP/JP]; 〒2250011 神奈川県横浜市青葉区あざみ野1-26-46 Kanagawa (JP). 清尾康志 (SEIO, Kohji) [JP/JP]; 〒2270054 神奈川県青葉区しらとり台48-5 第2パークサイド内田102 Kanagawa (JP). 大窪章寛 (OHKUBO, Akihiro) [JP/JP]; 〒1940003 東京都町田市小川1-10-5-202 Tokyo (JP).
- (74)代理人: 阿部正博 (ABE, Masahiro); 〒2740825 千葉県船橋市前原西二丁目14番1号ダイアパレス津田沼1001号 Chiba (JP).  
(81)指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.  
(84)指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ヨーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

— 電子形式により別個に公開された明細書の配列表部分、請求に基づき国際事務局から入手可能

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL METHOD OF SYNTHESIZING NUCLEIC ACID WITHOUT PROTECTING NUCLEOTIDE BASES

A1

(54)発明の名称: 塩基部無保護法による新規核酸合成法

WO 2005/082923

(57) Abstract: It is intended to provide a novel method of synthesizing a nucleic acid oligomer whereby at least 10-mer of nucleic acid molecule oligomer (for example, a 20-mer) can be synthesized at an extremely high purity by the solid phase method without protecting nucleotide bases, compared with the conventional method without nucleotide base protection allowing the synthesis of a 12-mer at the highest. Namely, a method of synthesizing a nucleic acid oligomer, etc. characterized in that an alcohol type activator or a combination of an alcohol type activator with an acid catalyst is used in the phosphoramidite method.

(57)要約: 本発明の目的は、これまでの塩基部無保護法においては12量体の合成が限界であったが、本発明により、塩基部位を全く保護しないで、少なくとも10量体の核酸分子オリゴマー、例えば、20量体程度のDNAオリゴマーを固相法において極めて高純度で合成することができる、新たな核酸オリゴマーの合成方法を提供することである。本発明は、ホスホロアミダイト法においてアルコール型活性化剤、又は、アルコール型活性化剤及び酸触媒の組み合わせを用いることを特徴とする、核酸オリゴマーの合成方法等に関する。

## 明細書

### 塩基部無保護法による新規核酸合成法

#### 技術分野

[0001] 本発明は、塩基部無保護法による新規核酸合成方法、特に、ホスホロアミダイト法においてアルコール型化合物を活性化剤として用いることを特徴とする、核酸オリゴマーの合成方法に関する。

関する。

#### 背景技術

[0002] 従来、塩基部位を保護しないでDNAを化学合成する方法としては、ホスホニウム型縮合剤BOMPを用いて水酸基選択的な縮合反応を行うH-ホスホネート法が知られている(非特許文献1)。この反応では、縮合反応中に生成する活性なホスファイト中間体が、塩基部のアミノ基よりも水酸基に対して優先的に反応することを利用している。

[0003] 非特許文献1:Wada, T.; Sato, Y.; Honda, F.; Kawahara, S.; Sekine, M., Journal of the American Chemical Society 1997, 119, 12710–12821

非特許文献2:Gryaznov, S. M.; Letsinger, R. L., Journal of the American Chemical Society 1991, 113, 5876–5877

#### 発明の開示

##### 発明が解決しようとする課題

[0004] しかしながら、上記のH-ホスホネート法では、鎖長が長くなるにつれて、DNA合成において分子内環化反応のような塩基部位での副反応が指數関数的に増えるため、12量体を過ぎると主生成物として目的のDNAオリゴマーを得ることは極めて困難であった。また、シトシン塩基を含むDNAは副反応が多く、これを防ぐよい方法は知られていないかった。

##### 課題を解決するための手段

[0005] そこで、本発明者は、長鎖オリゴマーの合成が容易なホスホロアミダイト法(非特許文献2)において、活性なホスファイト中間体を形成することによって、水酸基選択的

なリン酸化を利用したDNA合成法が可能になるのではないかと考え、鋭意研究を重ねた結果、本発明を完成した。

[0006] 即ち、本発明は、ホスホロアミダイト法においてアルコール型活性化剤、好ましくは、アルコール型活性化剤及び酸触媒の組み合わせを用いることを特徴とする、核酸オリゴマーの合成方法に係る。

### 発明の効果

[0007] これまでの塩基部無保護法においては12量体の合成が限界であったが、本発明により、塩基部位を全く保護しないで、少なくとも10量体の核酸分子オリゴマー、例えば、20量体程度のDNAオリゴマーを固相法において極めて高純度で合成することが可能となる。かかるDNAオリゴマーはDNAチップ用に有利に使用することが出来る。

### 発明を実施するための最良の形態

[0008] 本明細書において、「アルコール型活性化剤」とは、ホスホロアミダイト法において活性なホスファイト中間体の形成を可能にする化合物であり、脂肪族炭化水素といおける水素原子が水酸基に置換された化合物を意味するものではない。アルコール型活性化剤としては当業者に公知の任意の化合物を使用することができるが、高い縮合効率(例えば、95%以上)を得る為には、特に、ヒドロキシベンゾトリアゾールー1-オール(HOBt)、HOBt誘導体、及びフェノール類縁体からなる群から選択される化合物が好ましい。HOBt誘導体としては、ニトロ、ブロモ、ヨード、トリフロメチル基等の置換基が1~4個導入されたもの、例えば、6-トリフロメチルベンゾトリアゾールー1-オール、6-ニトロベンゾトリアゾールー1-オール、又は4-ニトロ-6-トリフロメチルベンゾトリアゾールー1-オールのようなHOBt誘導体が好ましく、4及び/又は6位にトリフロメチル及びニトロ基のような各種置換基を有するHOBt誘導体が特に好ましい。

[0009] フェノール類縁体としても当業者に公知の任意の化合物を使用することができるが、同様に高い縮合効率を得る為には、2, 4-ジニトロフェノール、3, 4-ジシアノフェノール及び2-ニトロ-4-トリフルオロメチルフェノールが好適である。

[0010] 一方、酸触媒としては当業者に公知の任意の化合物を使用することができるが、特に、イミダゾール、テトラゾール、及びそれらの誘導体が好ましい。これらの好適な

具体例として、ベンズイミダゾールトリフラート(BIT)、4-エチルチオテトラゾール、イミダゾリウムトリフラート、及び4, 5-ジシアノイミダゾール等を挙げることが出来る。

- [0011] アルコール型活性化剤及び酸触媒の組み合わせにおいて、その量比は、各化合物の種類、反応溶媒等の諸条件に応じて当業者が適宜選択することができる。通常、1:10～10:1の当量比である。
- [0012] 本発明の合成反応は固相又は液相等の任意の系で実施することが出来るが、工業的にオリゴマーを合成するような場合には固相担体を用いる合成方法が好ましい。固相担体は当業者に公知の任意の物質、例えば、CPG又はHCPを使用することが出来る。
- [0013] 本発明において、核酸はDNA又はRNAであり、それを構成する塩基は天然構造以外に、糖部位にシクロヌクレオシド骨格を有するもの、その2'及び/又は4'に各種置換基を有するもの等の各種修飾体及び変異体も含まれる。更に、リン酸基に関しても、例えば、ホスホロチオエートまたはメチルホスホネートのような骨格を有するものも含まれる。
- [0014] ホスホロアミダイト法において、本明細書中に特記されていない各種反応条件は、本発明の実施に際して、当業者が適宜選択することが出来るものである。

### 実施例

- [0015] 以下、実施例に則して本発明を更に詳しく説明する。尚、本発明の技術的範囲はこれらの記載によって何等制限されるものではない。
- [0016] 実施例1:2量体の固相合成

末端にチミジンを導入したHCP固相担体を使用して、本発明方法における水酸基選択性を検討した。HCP固相担体上の末端水酸基に対して各塩基(A, C, G, T)を含むアミダイトユニット20当量と各種活性化剤40当量を用いて、1分間リン酸化反応を行った後、0.1Mヨウ素溶液(ピリジン:水=9:1)で酸化した(室温で2分間)。次に、3%トリクロロ酢酸-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液によりDMTr基を脱保護し(室温、1分間)、続いてアンモニアによるリン酸保護基(2-シアノエチル基)の切り出し・脱保護(室温、12時間)を行った。

活性化剤として従来のIMTを活性化剤として使用した場合には、d[ApT]及びd[

CpT]が夫々、77%及び83%の水酸基選択性で得られた。これに対して、活性化剤として、HOBt活性化剤としてを使用した場合には、d[ApT]及びd[CpT]が夫々、9.7%及び99.9%の水酸基選択性で得られた。ここで、水酸基選択性は、HPLCチャートに現れる目的化合物のピークとN-リン酸体のピークの面積比から産出した値である。

[0017] 実施例2:3量体の固相合成

更に、塩基部無保護DNA合成におけるHOBtの有用性を確認する為に、各種の3量体を合成した。まず、実施例1の方法においてHOBtを活性化剤として使用して、各種2量体を合成し、その後、さらに縮合反応を行い、各種3量体を合成した。d[TpApT]及びd[TpCpT]の合成において、IMTを使用したときにはかなりの量の副反応生成物が観察された。

以上の結果を表1に示す。尚、表1には、CH<sub>3</sub>CN-NMP混合溶媒系でプロトンブロック法の活性化剤であるNBTを使用した場合の結果も併せて記載されている。

[0018] [表1]



## [0019] 実施例3:DNA合成機を用いる長鎖オリゴマーの合成

d[CCCCCTTTCTCTCTCT]と[TTAAAAATTATTAAATTATT]それぞれの合成はApplied Biosystem Inc.(ABI) のDNA/RNA Synthesizer 392を使用した。DNAオリゴマーの自動合成機による合成は、末端にチミジンを導入したHCP固相担体 (1  $\mu$  mol, 28  $\mu$  mo/g, サクシニルリンカー)、また活性化剤として0.2M HO<sup>t</sup>Bt (6-トリフルオロメチルベンゾトリアゾール-1-オール:アルコール型活性化剤)及び0.2M BIT (ベンズイミダゾールトリフラート:酸触媒)の混合物のCH<sub>3</sub>CN - N-メチル2-ピロリドン (15:1, v/v)溶媒を用いて行った。合成各鎖伸長サイクルは、以下の表2に示すとおりである。

## [0020] [表2]

step	operation	reagent(s)	time, (min)
1	washing	CH <sub>3</sub> CN	0.2
2	detritylation n	3% Cl <sub>3</sub> CCOOH / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1.5
3	washing	CH <sub>3</sub> CN	0.4
4	coupling	0.1M amidite + 0.2M HO <sup>t</sup> Bt + 0.2M BIT in CH <sub>3</sub> CN-NMP (15:1, v/v)	1.0
5	washing	CH <sub>3</sub> CN	0.2
6	coupling	0.1M amidite + 0.2M HO <sup>t</sup> Bt + 0.2M BIT in CH <sub>3</sub> CN-NMP (15:1, v/v)	1.0
7	washing	CH <sub>3</sub> CN	0.2
8	oxidation	0.1M I <sub>2</sub> in Py-H <sub>2</sub> O-THF (20:2:78, v/v/v)	0.5
9	washing	CH <sub>3</sub> CN	0.4

[0021] 続いて、DMTr基を1分間のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL)中の3%トリクロロ酢酸で除去し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL x 3), CH<sub>3</sub>CN (1 mL x 3)で固相担体を洗浄した。最後に、固相担体を40分間の濃アンモニア水(500  $\mu$  L)処理で切り出し、脱保護を行って目的物を得た。

d[CCCCCTTTCTCTCTCT], Mass (M+H) calcd 5868.23, found 5869.92;

Enzyme Assay dC:T = 1.00:0.99, isolated yield 79%.

[TTAAAAATTATTAAATTATT], Mass (M+Na) calcd 6130.31, found 6132.69;

Enzyme Assay dA:T = 1.00:0.94, isolated yield 31%.

## 産業上の利用可能性

[0022] 20量体程度のDNAフラグメントは遺伝子診断で汎用されているアフィメトリック社型のDNAチップで必要とされている鎖長であり、この長さのDNAが塩基部位無保護で合成が可能になったことは、きわめてコストパホーマンスのよいDNAチップのハイスクープト調製への糸口を切り開くもので、バイオ分野に与える影響は大きい。本発明は、塩基部無保護法で初めての実用的レベルに達した合成法であり、本発明方法で合成された核酸オリゴマーのSNP解析などの遺伝子診断への応用が期待される。

## 請求の範囲

- [1] ホスホロアミダイト法においてアルコール型化合物を活性化剤として用いることを特徴とする、核酸オリゴマーの合成方法。
- [2] ホスホロアミダイト法において、アルコール型活化合物及び酸触媒の混合物を活性化剤として用いることを特徴とする、核酸オリゴマーの合成方法。
- [3] アルコール型化合物がヒドロキシベンゾトリアゾールー1-オール(HOBt)、HOBt誘導体、及びフェノール類縁体からなる群から選択される、請求項1又は2記載の合成方法。
- [4] HOBt誘導体が4及び／又は6位に置換基を有する、請求項1又は2記載の合成方法。
- [5] HOBt誘導体が、6-トリフロメチルベンゾトリアゾールー1-オール、6-ニトロベンゾトリアゾールー1-オール、又は4-ニトロ-6-トリフロメチルベンゾトリアゾールー1-オールである、請求項4記載の合成方法。
- [6] フェノール類縁体が2, 4-ジニトロフェノール、3, 4-ジシアノフェノール及び2-ニトロ-4-トリフルオロメチルフェノールから成る群から選択される、請求項3記載の合成方法。
- [7] 酸触媒が、イミダゾール、テトラゾール、及びそれらの誘導体から成る群から選択される、請求項2～6のいずれか一項に記載の合成方法。
- [8] 酸触媒が、ベンズイミダゾールトリフラート(BIT)、4-エチルチオテトラゾール、イミダゾリウムトリフラート、又は4, 5-ジシアノイミダゾールである、請求項7記載の合成方法。
- [9] アルコール型活化合物及び酸触媒を等量含む混合物を活性化剤として使用する、請求項1～8のいずれか一項に記載の合成方法。
- [10] 固相担体を用いる、請求項1～9のいずれか一項に記載の合成方法。
- [11] 請求項1～10のいずれか一項に記載の合成方法によって調製された、少なくとも10量体の核酸分子オリゴマー。
- [12] 20量体のDNAオリゴマーである、請求項11記載の核酸分子オリゴマー。
- [13] DNAチップ用の請求項11又は12に記載の核酸分子オリゴマー。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2005/003053

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
**Int.Cl<sup>7</sup> C07H21/04, C12N15/09**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
**Int.Cl<sup>7</sup> C07H21/04, C12N15/09**Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), BIOSIS (STN)
**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	JP 2004-99532 A (Shiguma Jenoshisu Japan Kabushiki Kaisha), 02 April, 2004 (02.04.04), Full text (Family: none)	1, 3, 10, 11, 13
X Y	OHKUBO, Akihiro et al., A new strategy for the synthesis of oligodeoxynucleotides directed towards perfect O-selective internucleotidic bond formation without base protection, Tetrahedron Letters, 2004, Vol.45, No.2, pages 363 to 366	1, 3-5, 10-13 2, 7-9

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search <b>14 April, 2005 (14.04.05)</b>	Date of mailing of the international search report <b>10 May, 2005 (10.05.05)</b>
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
--	--------------------

Facsimile No.	Telephone No.
---------------	---------------

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International application No.  
PCT/JP2005/003053

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DABKOWSKI, Wojciech et al., 2,4-Dinitrophenol: a novel activating reagent in nucleotide synthesis via the phosphoramidite route. Design of new effective phosphorylating reagents, Tetrahedron Letters, 2000, Vol.41, No.39, pages 7535 to 3539	1, 6, 10-13 2, 7-9
Y	JP 2003-2895 A (President of Tokyo Institute of Technology), 08 January, 2003 (08.01.03), Full text (Family: none)	2, 7-9
Y	JP 11-80185 A (Japan Science and Technology Corp.), 26 March, 1999 (26.03.99), Full text (Family: none)	2, 7-9
X	JP 2003-28871 A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 29 January, 2003 (29.01.03), Claims; example 8 & JP 2001-228152 A & US 2001/008765 A1 & US 2003/096257 A1 & EP 1106603 A2	11-13
A	JP 62-51695 A (Yuki Gosei Kogyo Co., Ltd.), 06 March, 1987 (06.03.87), Full text (Family: none)	1-13

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl.<sup>7</sup> C07H21/04, C12N15/09

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl.<sup>7</sup> C07H21/04, C12N15/09

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

## 国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), BIOSIS(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X	JP 2004-99532 A (シグマジエノシスジャパン株式会社) 2004.04.02, 全文 (ファミリーなし)	1, 3, 10, 11, 13
X	OHKUBO, Akihiro et al., A new strategy for the synthesis of oligodeoxynucleotides directed towards perfect O-selective internucleotidic bond formation without base protection, Tetrahedron Letters, 2004, Vol. 45, No. 2, p363-366	1, 3-5, 10-13
Y		2, 7-9

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14.04.2005

国際調査報告の発送日

10.5.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

4C 8619

關 政立

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C(続き) .	関連すると認められる文献	
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	DABKOWSKI, Wojciech et al., 2,4-Dinitrophenol: a novel activating reagent in nucleotide synthesis via the phosphoramidite route. Design of new effective phosphitylating reagents, Tetrahedron Letters, 2000, Vol. 41, No. 39, p7535-3539	1, 6, 10-13
Y	JP 2003-2895 A(東京工業大学長)2003. 01. 08, 全文 (ファミリーなし)	2, 7-9
Y	JP 11-80185 A(科学技術振興事業団)1999. 03. 26, 全文 (ファミリーなし)	2, 7-9
X	JP 2003-28871 A(富士写真フィルム株式会社)2003. 01. 29, 特許請求の範囲, 実施例 8 & JP 2001-228152 A & US 2001/008765 A1 & US 2003/096257 A1 & EP 1106603 A2	11-13
A	JP 62-51695 A(有機合成薬品工業株式会社)1987. 03. 06, 全文 (ファミリーなし)	1-13